Aus der medizinischen Klinik der Universität Basel
(Direktor: Prof. Dr. R. Stähelin)

Ueber einen Fall von sporadischer Hämophilie

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

hohen medizinischen Fakultät

der

Universität Basel

vorgelegt von

Emil Montanus
med. prakt. aus Chur

Basel :: Druck von Benno Schwabe & Co. :: 1921

Aus der medizinischen Klinik der Universität Basel
(Direktor: Prof. Dr. R. Stähelin)

Ueber einen Fall von sporadischer Hämophilie

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

hohen medizinischen Fakultät

der

Universität Basel

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

vorgelegt von

Emil Montanus
med. prakt. aus Chur

Basel :: Druck von Benno Schwabe & Co. :: 1921

Von der medizinischen Fakultät Basel genehmigt
auf Antrag von Herrn Prof. Stähelin

Separatabdruck aus der Schweiz. Medizinischen Wochenschrift
Nr. 13, 1921

Die vorliegende Abhandlung enthält die Beobachtungen über einen Fall von Hämophilie bei einem 28jährigen Mädchen, welches wegen unstillbaren Nasenblutens Anfang März 1920 ärztliche Hilfe aufsuchte und am 20. März 1920 auf die medizinische Klinik des Bürgerspitals Basel aufgenommen wurde. Da sich anamnestisch nichts von Hämophilie in der Familie feststellen ließ, so erschien es zuerst fraglich, ob es sich überhaupt um diese Krankheit handle. Liest man in der Literatur über Hämophilie nach, so findet man außer dem Hauptsymptom, der Disposition zu unstillbaren Blutungen bei Traumen, die große Bedeutung der Vererbung und das fast ausschließliche Auftreten der Krankheit beim männlichen Geschlecht erwähnt. Bei Frauen bleibt die Krankheit latent und wird durch sie auf die männlichen Nachkommen weiter übertragen. Die Krankheit hat also einen ausgesprochen familiären Typus. Deshalb konnten bei vielen bekannten Bluterfamilien, die seit mehreren Generationen beobachtet wurden, weit verzweigte Stammbäume aufgestellt werden, aus denen die Vererbungsverhältnisse deutlich ersichtlich sind.

Diese Verhältnisse trafen beim vorliegenden Fall eigentlich nicht zu. Das Hauptsymptom bildeten nur die langdauernden, schwer stillbaren Blutungen, die seit einem halben Jahre auftraten.

In der Literatur findet man einander widersprechende Angaben über das Vorkommen von Hämophilie beim weiblichen Geschlecht. Von einigen Autoren wird ihre Existenz überhaupt negiert, und die schweren Blutungen beim weiblichen Geschlecht werden der Gruppe der hämorrhagischen Diathesen zugewiesen. Gerade in neuester Zeit hat die Diskussion in dieser Frage wieder lebhaft eingesetzt. Es erscheint daher angezeigt, die folgenden Beobachtungen zu veröffentlichen, die sich auf einen entsprechend untersuchten Fall weiblicher Hämophilie beziehen.

Die Krankengeschichte der Patientin, Marie W., 28 Jahre alt, weist im wesentlichen folgendes auf:

Anamnese: Der Vater ist 80 Jahre alt, lebt und ist gesund. Die Mutter ist 60 Jahre alt, lebt und ist gesund. Ein Bruder des Vaters ist 79 Jahre alt, gesund, kinderlos. Ein Bruder der Mutter ist 60 Jahre alt, gesund, kinderlos. Bei den Eltern ist keine Hämophilie festzustellen. Zwei Brüder und eine Schwester leben und sind

gesund. Die Brüder sind verheiratet, beide haben je drei gesunde Kinder von fünf bis sieben Jahren, keine Hämophilie.

Frühere Krankheiten: Patientin war angeblich nie krank bis vor zwei Jahren (1918), als sie wegen Grippe drei Wochen zu Hause bleiben mußte und Temperaturen bis 39° C. hatte. Sie erholte sich gut und arbeitete wieder.

1919 im März erlitt Patientin einen Unfall beim Schlitteln, eine Infraktion am rechten Fußgelenk mit kleinem Hämatom. Die Behandlung erfolgte zu Hause; es trat Heilung ohne Nachteile ein.

Patientin hatte nie Gelenkschwellungen, nie besondere Neigung zu Blutungen.

Menses zum erstenmal mit 15 Jahren, seither regelmäßig alle vier Wochen, 4—6 Tage dauernd, ohne Besonderheiten. Früher einigemal Krämpfe, jetzt nicht mehr, in letzter Zeit etwas stärkere Blutungen.

Appetit gut, nie besonders groß; Durst nicht besonders. Schlaf zu Hause gut, im Spital in den ersten Wochen schlecht. Defäkation und Diurese o. B.

Vor einem halben Jahre wurden der Patientin zwei Schneidezähne extrahiert. Darauf folgte eine sehr starke Alveolarblutung, die zwei Tage dauerte und schwer zu stillen war.

Anfang März dieses Jahres trat nach heftigem Nießen anhaltendes Nasenbluten auf. Patientin blutete eine Woche lang, anfänglich nur morgens, dann während des ganzen Tages. Es wurde Cauterisation der Nasenschleimhaut vorgenommen. Am folgenden Tag begannen die Blutungen auf's neue. Weitere Behandlung mit Tamponade.

Am 12. und 20 März wurde der Cubitalvene Blut entnommen und im Reagensröhrchen aufgefangen. Das Blut coagulierte nicht. Nach 24 Stunden waren die roten Blutkörperchen sedimentiert; darüber lag eine hellere Schicht von weißen Blutkörperchen und über dieser ungefähr gleich hoch wie die beiden obigen Schichten zusammen, lag gelbes, nicht hämorrhagisches Serum. Kein Coagulum.

Patientin sticht sich bei ihrer beruflichen Arbeit (Schneiderin) häufig, hat aber nie eine größere Blutung bemerkt. Außer rascher Ermüdung beim Treppensteigen fühlt sich Patientin wohl.

Status praesens: Ziemlich große, grazil gebaute Patientin in mäßigem Ernährungszustand, mit etwas müdem Gesichtsausdruck. Haut blaß, ziemlich trocken, von normalem Turgor, sichtbare Schleimhäute blaß, keine Cyanose, Sensorium frei.

Kopf: frei beweglich, nirgends druckempfindlich.

Augen: Conjunctiven blaß, Bewegung der bulbi ungehindert, kein Nystagmus, Skleren rein, Reaktion der Pupillen normal.

Gehör und Geruch: gut.

Mund: Lippen blaß, glatt, etwas trocken. Zähne stark defekt, viele fehlen. Zunge glatt, feucht, etwas weiß belegt, wird gerade herausgestreckt, kein Tremor. Mundschleimhaut und Rachenorgane o. B.

Hals: mittellang, keine Lymphdrüsenschwellungen. Thyreoidea diffus, etwas vergrößert, weich, nicht deutlich abgrenzbar, nicht druckempfindlich.

Thorax: gracil gebaut, symmetrisch, gut gewölbt, Atmung regelmäßig, costo-abdominal, mammae gut entwickelt.

Herz: Grenzen normal, Aktion regelmäßig, Töne o. B., Puls regelmäßig, von mittlerer Spannung und Füllung.

Lungen: Grenzen normal, Atemgeräusch vesiculär. Abdomen und äußere Genitalien o. B.

Extremitäten: mäßig kräftig, o. B.
Reflexe: normal.
Wassermannprobe negativ.

Da die Blutproben vom 12. und 20. März eine so außerordentlich verzögerte Gerinnung zeigten, so lag es nahe weitere Beobachtungen über die Gerinnungszeiten zu machen. Um aber gut vergleichbare Resultate zu erhalten, mußten die Versuche immer unter genau gleichen Bedingungen vorgenommen werden. Die ersten Blutgerinnungsversuche am 12. und 20. März wurden im Reagensrohr bei Zimmertemperatur ausgeführt. Die folgenden, in ziemlich gleichmäßigen Zeitabständen unternommenen Versuche wurden mit Hilfe von paraffinierten Uhrglasschälchen bei konstanter Temperatur ausgeführt. Die Versuchanordnung, die bis zum Schlusse der Beobachtungen beibehalten wurde, war folgende:

Auf den Boden einer Glasschale von zirka 24 cm Durchmesser und zirka 7 cm Höhe wurde ein rund geschnittenes Filtrierpapier gelegt und stark benetzt, um eine feuchte Kammer zu erhalten. Dann wurden in die Glasschale eine Anzahl mit Paraffin überzogene Uhrglasschälchen von 4—5 cm Durchmesser gebracht, die zur Aufnahme des Blutes dienen sollten. Das Ueberziehen der Uhrglasschälchen sowie der zum Auffangen des Blutes benützten Bechergläser mit Paraffin geschah in der Weise, daß man dieselben in erhitztes Paraffin tauchte (paraffinum liquidum + paraffinum solidum 2 : 1), wobei sich beim Abkühlen ein feiner Paraffinüberzug bildete. Ebenso wurden die Pipetten, die zum Abmessen des Blutes dienten, innen mit Paraffin überzogen.

Die Glasschale mit den Uhrglasschälchen wurde dann in ein Temperierbad gestellt, das aus einem cylindrischen Kessel von zirka 30 cm Durchmesser und etwa 25 cm Höhe bestand, so daß in Anbetracht der ziemlich großen Wassermenge eine Innehaltung gleicher Temperatur keine Schwierigkeiten bot. Ein Konstanthalten der Temperatur ist bei diesen Versuchen deshalb notwendig, weil die Gerinnungszeit des Blutes stark von der Temperatur abhängig ist. Otto Nägeli gibt in seinem Lehrbuch der Blutkrankheiten und Blutdiagnostik auf Seite 95 eine Tabelle an, aus welcher die starke Abhängigkeit der Blutgerinnungszeit von der Temperatur ersichtlich ist. Als Versuchstemperatur wurde 28° C. gewählt. Man wollte einerseits der Bluttemperatur in vivo möglichst nahe kommen, andrerseits waren aber Temperaturen von 30° und darüber für die Versuche weniger geeignet, weil die Gerinnungszeiten des Blutes, besonders bei den Proben mit gerinnungsfördernden Zusätzen, zeitweise sehr kurz wurden und die genaue Beobachtung erschwerten. Außerdem fing das Paraffin bei Temperaturen über 30° an sich zu verflüssigen, so daß es über den Blutproben ein feines Häutchen bildete und die Beobachtung der Fibrinfädenbildung erschwerte. Nach Bereitstellung der Gefäße wurde der Versuch folgendermaßen durchgeführt: Das Blut wurde mittelst Punktion der Cubitalvene entnommen. Die gebogene Punktionsnadel war von mittlerer Weite und wurde trocken sterilisiert. Von einer Paraffinierung derselben wurde abgesehen, um das Lumen nicht zu verengern, und weil man danach trachtete, eine genügende Blutmenge möglichst rasch zu gewinnen. Die ersten paar Kubikzentimeter Blut wurden verworfen, um sicher zu sein, keinen Gewebssaft beigemischt zu erhalten. Bei leichter Stauung floß das Blut in kräftigem Strahle, ohne Staubinde jedoch nur in schneller Tropfenfolge, so daß die Gewinnung der für jeden Versuch nötigen Menge von etwa 15—20 ccm zu lange gedauert hätte. Die Venenpunktion ließ sich bei dieser Patientin leicht ausführen; es entstand nie ein perivasculäres Hämatom, jedesmal schloß sich die

Einstichöffnung in kurzer Zeit und ohne Nachblutung, so daß der Eingriff beliebig oft und ohne Bedenken unternommen werden durfte. Das gewonnene Blut wurde sofort in die Uhrglasschälchen verteilt und diese Proben anfangs etwa alle zwei Minuten auf Fibrinfädenbildung, später etwa alle fünf Minuten auf Stürzbarkeit der Schälchen geprüft. Die Bildung der Fibrinfäden stellte man mittelst feiner paraffinierter Glasstäbchen fest, die man langsam durch die Blutprobe bewegte, wobei die Fibrinfäden an den Stäbchen hängen blieben. Die Gerinnung wurde als vollständig angenommen, wenn die Schälchen auf die Kante gestellt werden konnten, ohne daß das Blut ausfloß. Gewöhnlich wurden je zwei bis drei Schälchen mit der gleichen Probe beschickt und aus den beobachteten Zeiten das Mittel genommen. Das im paraffinierten Becherglase übrig gebliebene Blut wurde zur Beobachtung der Sedimentierung, der Retraktibilität des Blutkuchens und der Serumfarbe ebenfalls in die feuchte Kammer gestellt. Die Zeit wurde mittelst Stoppuhr festgestellt, die bei Beginn der Verteilung des Blutes in die Schälchen eingeschaltet wurde. Diese Methode, mit Hilfe von paraffinierten Uhrglasschälchen die Blutgerinnung zu beobachten ist von Herzfeld und Klinger angegeben. Zur Kontrolle wurden mehrmals Gerinnungsversuche mit dem Blute anderer Patienten ausgeführt, von denen man annehmen durfte, daß die Gerinnungszeiten des Blutes normale seien. Bei der Hämophiliepatientin wurde ungefähr jede Woche einmal die Gerinnbarkeit des Blutes geprüft, so daß während der ganzen Beobachtungsdauer von etwa dreieinhalb Monaten eine größere Anzahl von Bestimmungen gemacht wurden. Von diesen sollen hier nur die Protokolle von je einer stark verlängerten und einer stark verkürzten Gerinnungszeit wiedergegeben werden. Die übrigen Beobachtungen liegen zwischen diesen beiden Extremen und bieten daher für die Wiedergabe weniger Interesse. Dagegen sollen zum Vergleich zwei an Kontrollpersonen gewonnene Resultate Erwähnung finden.

Gerinnungsversuch vom 21. April 1920. Marie W.

		Fibrinfäden	Schälchen stürzbar
1. Probe 1 cm³ Blut	ohne Zusatz	n. 21 Min.	n. 132 Min.
2. „ 1 „ „		„ 21 „	„ 132 „
3. „ 1 „ „		„ 39 „	„ 160 „
4. „ 1 „ „	+ 0,1 cm³ Pferdeserum	„ 21 „	„ 73 „
5. „ 1 „ „	+ 0,5 „ „	„ 39 „	„ 73 „
6 „ im gewöhnlichen Reagensglas nach 30 Minuten völlig geronnen (stürzbar).			

Gerinnungsversuch vom 9. April 1920. Marie W.

	Fibrinfäden	Schälchen stürzbar
1. Probe 1 cm³ Blut ohne Zusatz	n. 2 Min.	n. 13 Min.
2. „ 1 „ „ „ „	„ 2 „	„ 10 „
3. „ 1 „ „ „ „	„ 2 „	„ 12 „
4. „ 1 „ „ + 0,1 cm³ Menschenserum		„ 12 „
5. „ 1 „ „ + 0,5 „ „		„ 10 „
6. „ 1 „ „ + 0,1 „ Pferdeserum		„ 12 „
7. „ 1 „ „ + 0,5 „ „		„ 12 „
8. „ 1 „ „ + 0,1 „ Coagulen		„ 12 „
9. „ 1 „ „ + 0,5 „ „		„ 12 „
10. „ 1 „ „ + Nierenextrakt		„ 8 „
11. „ einige cm³ im Reagensrohr nach 8½ Minuten stürzbar.		

Kontroll-Gerinnungsversuch vom 9. April 1920. Caroline Sch.

		Fibrinfäden	Schälchen stürzbar
1.	Probe 1 cm³ Blut ohne Zusatz	n. 9 Min.	n. 29 Min.
2.	„ 1 „ „ „ „	„ 11 „	„ 35 „
3.	„ 1 „ „ „ „	„ 11 „	„ 35 „
4.	„ 1 „ „ + 0,1 cm³ Pferdeserum		„ 18 „
5.	„ 1 „ „ + 0,5 cm³ „		„ 18 „
6.	„ 1 „ „ + 0,1 cm³ Menschenserum		„ 14 „
7.	„ 1 „ „ + 0,5 „ „		„ 18 „
8.	„ einige cm³ im Reagensrohr nach 14 Minuten stürzbar.		

Kontroll-Gerinnungsversuch bei Anna K.

		Fibrinfäden	Schälchen stürzbar
1.	Probe 1 cm³ Blut ohne Zusatz	n. 20 Min.	n. 45 Min.
2.	„ 1 „ „ „ „	„ 20 „	„ 45 „
3.	„ 1 „ „ „ „	„ 30 „	„ 45 „
4.	„ 1 „ „ + 0,1 Pferdeserum		„ 30 „
5.	„ 1 „ „ + 0,05 „		„ 40 „
6.	im Reagensrohr nach 10 Minuten stürzbar.		

Um über sämtliche Gerinnungsversuche einen Ueberblick zu erhalten, wurden die Resultate in einer Tabelle graphisch dargestellt. Der bessern Uebersichtlichkeit wegen sind in der Tabelle nur Beginn und vollständige Gerinnung (Bildung von Fibrinfäden und Stürzbarkeit der Schälchen) von Blut ohne Zusatz, sowie vollständige Gerinnung von Blut mit Pferdeserumzusatz angegeben. Auch wurden die Resultate der Kontrollversuche an nicht hämophilen Patienten weggelassen.

Die Tabelle zeigt anfangs sehr starke Schwankungen in den Gerinnungszeiten. Von fast unendlich lang zu nennender Gerinnungszeit am 20. März fällt die Kurve steil ab auf zwölf Minuten, steigt dann in den folgenden zwölf Tagen wieder rapid an auf 141 Minuten und fällt dann fast ebenso rasch ab bis an die obere Grenze der Norm. Von da ab traten während des ganzen Spitalaufenthaltes der Patientin nur mehr kleinere Schwankungen auf, mit einigen stark verkürzten Gerinnungszeiten. Es kamen also keine bedeutend über die Norm verlängerte Gerinnungszeiten mehr vor, auf die man eigentlich sein Augenmerk gerichtet hatte.

Wenn vorhin von einer Norm in den Gerinnungszeiten des Blutes gesprochen wurde, so ist darunter nur eine gewisse Schwankungsbreite in den Gerinnungszeiten zu verstehen, wie sie aus den allerdings nicht sehr zahlreichen Versuchen an nicht hämophilen Patienten bei der angenommenen Versuchstemperatur sich ergaben. Diese betrug 15—45 Minuten.

Gerinnungsbefördernde Substanzen wurden in ganz beschränktem Maße bei den Versuchen verwendet, da die Wirkung der verschiedenen Zusätze nicht stark von einander abwich, und man dieselben nur beim Wiederauftreten stark verlängerter Gerinnungszeiten gebrauchen wollte. Auch andere Versuche, wie Fibrinogenbestimmungen, Salzplasmaversuche, Viscositäts- und Eiweißbestimmungen etc. waren für einen solchen Fall in Aussicht genommen.

Regelmäßig aber wurde eine morphologische Blutuntersuchung vorgenommen.

Die Hämoglobinwerte waren anfangs ziemlich niedrig, stiegen aber während des Spitalaufenthaltes beträchtlich, von 43/90 des Sahli'schen Hämoglobinometers bis auf zirka 62/90. Eine entsprechende Zunahme erfuhr auch die Zahl der roten Blutkörperchen, nämlich von zirka 2,94 Millionen pro cmm auf 4,36 Millionen. Der Färbeindex zeigt unbedeutende Schwankungen um einen Mittelwert

von 0,8. Als normale Zahl der roten Blutkörperchen wurden 5 Millionen angenommen.

Der Blutdruck wurde häufig gemessen und war immer 115—120 mm Quecksilbersäule, nach dem Riva-Rocci'schen Apparat.

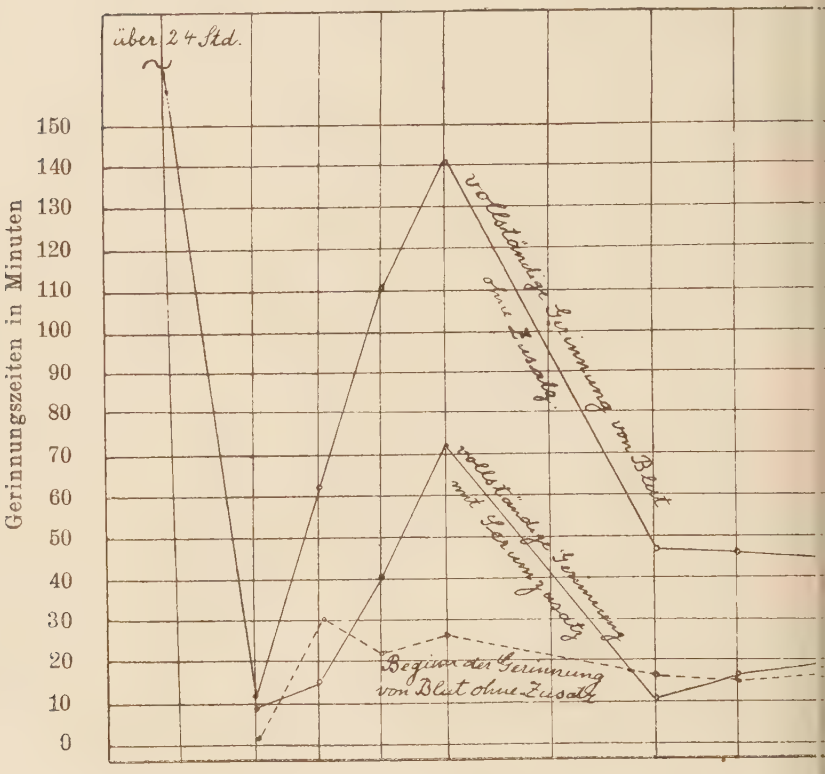
Die Zahl der weißen Blutkörperchen war beinahe zwei Monate lang auffallend niedrig (1300—1800), stieg dann schnell auf annähernd normale Werte und blieb ungefähr gleich. Eine Leukocytose wurde nie beobachtet. Auch das Mengenverhältnis der einzelnen Arten zu einander wich nicht besonders vom normalen Blutbilde ab. Ueber die roten Blutkörperchen ist noch nachzutragen, daß besonders am Anfang, aber auch später bis Mitte Mai, eine mäßig starke Anisocytose beobachtet wurde. Hauptsächlich Mikrocyten waren in nicht geringer Anzahl vorhanden, am 8. und 15. April wurden auf je 300 Rote zwei Normoblasten gefunden. Fein getüpfelte rote Blutkörperchen wurden ebenfalls am Anfang, aber auch am Schlusse (Anfang Juli) gefunden. Auf die in geringem Grade zuweilen vorhandene Poikilocytose wurde weniger Gewicht gelegt, da die Entscheidung, in wiefern es sich nicht um Kunstprodukte (Eintrocknungsformen) handle, schwer zu fällen war.

Was uns im Blutbilde aber am meisten überraschte und für eine Hämophilie ziemlich ungewöhnlich erschien, war die anfangs sehr starke Verminderung der Zahl der Blutplättchen. Wie aus der Tabelle ersichtlich, betrug am 20. März, also an jenem Tage, an welchem zum zweiten Male die außerordentlich verzögerte Gerinnung des Blutes in vitro festgestellt wurde, die Zahl der Plättchen nur zirka 50,000. Leider wurden bei einigen folgenden Blutuntersuchungen zu wenig zahlreiche Blutabstrichpräparate hergestellt, um für die Beobachtung des Anstieges der Plättchenzahl genaue, einwandfreie Werte angeben zu können. Die gewöhnliche Herstellung der Blutabstriche durch Auflegen eines Deckgläschens auf den Bluttropfen der Fingerkuppe genügt bekanntlich für eine genaue Plättchenzählung nicht. Am besten wird die von Fonio angegebene Methode mit 14 prozentiger Magnesiumsulfatlösung angewandt. Gut brauchbare Präparate erhielt ich eine Zeit lang auch aus dem Blute der bei der Venenpunktion verwendeten Hohlnadel, wenn dieselbe sofort nach dem Herausziehen aus der Vene mit dem stumpfen Ende gegen ein Deckgläschen gehalten und das kleine Tröpfchen Blut zwischen zwei Deckgläschen verteilt wird. Man erhält auf diese Weise vollständig von Gewebssaft freies Blut; ein Ablagern der Plättchen an die Innenwand der Hohlnadel ist bei genügend schnellem Arbeiten nicht zu befürchten.

Die Zahl der Plättchen wurde aus derjenigen der Roten pro cmm ermittelt, indem man mindestens 20 Gesichtsfelder mit etwa 2000—3000 Roten durchzählte. Zur bequemen Zählung wurde im Okular ein Netzwerk angebracht, das das Gesichtsfeld in etwa 16 Quadrate teilte. In der Tabelle ist neben der absoluten Zahl der Plättchen auch das Verhältnis von Plättchen zu Roten angegeben. Vom Mai an stieg die Zahl der Plättchen mit etwelchen Schwankungen ständig und erreichte normale Werte.

Die Blutabstrichpräparate wurden meistens nach Giemsa oder nach May-Grünwald, mit Giemsa kombiniert, gefärbt. Die Blutplättchen zeigen ein recht wechselvolles Bild. In den ersten Präparaten (März) sind sie, wie schon aus der obigen Erwähnung der Thrombopenie zu erwarten ist, sehr spärlich vorhanden. Man sieht nicht das gewohnte Bild der kleinern und größern Haufen, sondern meist einzeln liegende, verhältnismäßig große Plättchen (bis ½ vom Durchmesser eines Roten) mit blassem Protoplasma und unscharfen Rändern, schwach gefärbter chromatophiler Substanz, so daß sie vom Protoplasma schwer abzugrenzen ist und aus feinsten Körn-

Blutgerinnungszeiten in vitro und Blutbild bei Marie W., 28



Hämoglobin	42/90	43/90	46/90	46/90	48/90
Färbeindex	0,8	0,81	0,91	0.79	0,79
Zahl der Roten in Millionen	2,94	2,91	2,98	3,2	3,5
Zahl d. weißen Blutkörperchen	1300	1600	1850	1850	1400
Polynucleäre	66,6	62,6	50	56	
Lymphocyten	25,3	30,6	34.6	35	
Mononucleäre	5	0,6	5,3	1,5	
Uebergangsformen	0	3,3	7,3	3	
Eosinophile	3	2,6	0.6	0	
Mastzellen	0	0	0,6	0,5	
Normoblasten	0	0,6	0,6	0	

(%)

Aussehen der R. — Anisocytose, getüpfelte R, leichte Polychromasie — Mäßige Anisocyt

Zahl der Thrombocyten — 50 000 — 260 000 — 307

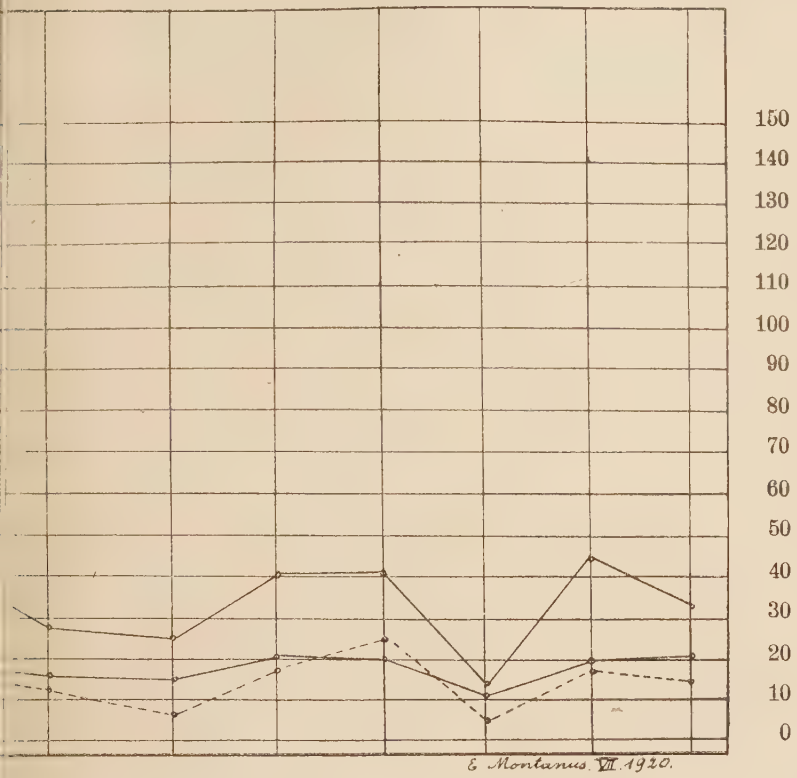
Plättchen: R — 1 : 62 — 1 : 12 — 1 : 1

Menses — 20.—21. — 19.—23. — 17.–21.

Autotransfusion

ophilie. Spitaleintritt: 20. März 1920. Austritt: 10. Juli 1920.

31 Juni 7 12 19 25 Juli 2 8



55/90	58/90	60/90	58/90	62/90	61/90	61/90
0,8	0,85	0,85	0,83	0,88	0,83	0,78
3,8	3,75	3,8	3,9	3,9	4,1	4,36
3000	4200	4600	5200	6800	7000	4850
56	72	78	68,3	75,6	78,6	71
30	20	16.3	22	16,3	14	22
5	4	1,6	2	1,6	1,3	1,3
3,5	2,5	1	5	4,6	4,3	3
5,5	1,5	2,6	2,6	1,6	1,6	2,5
0	0	0,3	0	0	0	0
0	0	0	0	0	0	0
o. B.	o. B.	o. B.	o. B.	o. B.	leichte Anisocytose, einzelne getüpfelte R.	
280 000	300 000	340 000	320 000	312 000	390 000	389 000
1 : 13,6	1 : 12.5	1 : 11	1 : 12	1 : 12,5	1 : 10,5	1 : 11,2

15.—20.

5 10 23 31

chen zu bestehen scheint. Die folgenden Präpararate (Mai) zeigen ebenfalls noch eine ziemlich verschwommene Zeichnung der Plättchen, dagegen etwas intensivere Färbung der chromatophilen Substanz. Oefters sieht man auch wieder kleinere Plättchenhaufen. Ende Mai wurden neben ganz kleinen Plättchen auch wieder sehr große gefunden. Gegen Ende des Spitalaufenthaltes wurde das Blutbild in Bezug auf die Plättchen wieder ganz normal.

Die Blutuntersuchungen mußten mit Austritt der Patientin aus dem Spital (10. Juli) abgebrochen werden.

Bevor wir zur kritischen Betrachtung des Falles übergehen, sollen hier zur Vervollständigung der Krankengeschichte noch einige Angaben über die Behandlung eingeschoben werden. Das Eingangs erwähnte starke Nasenbluten hatte beim Spitaleintritt aufgehört und wiederholte sich nicht mehr. Auch andere spontane oder traumatische Blutungen erfolgten nicht, so daß in dieser Beziehung nicht eingegriffen werden mußte. Dagegen wurde gegen die beim Eintritt vorhandene Anämie solutio kalii arsenicosi Fowleri 1:2 drei Mal 2 Tropfen gegeben, wobei man täglich um einen Tropfen pro dosi stieg. Nebenbei wurde tinctura valerianae verabreicht. Bei 3 Mal 40 Tropfen *Fowler*scher Lösung mußte wegen Nausea ausgesetzt werden. Gegen Ende Juni wurde das Arsen wieder aufgenommen. Die Anämie hatte sich ganz bedeutend gebessert, wie aus den Hämoglobinwerten und Zahlen der roten Blutkörperchen ersichtlich ist. Vom 5. Juni an wurden Autotransfusionen versucht. Man entnahm der Armvene 20 ccm Blut und injizierte es intraglutäal. Diese Transfusionen wurden bis zum Austritt 4 Mal wiederholt. Am 2. September stellte sich Patientin zur Kontrolle vor. Sie fühlt sich seit Spitalaustritt andauernd wohl, sieht gut aus und hat an Gewicht nicht unerheblich zugenommen. Der bei dieser Gelegenheit vorgenommene Blutgerinnungsversuch zeigte normale Gerinnungszeiten, der Hämoglobinwert (71/90) ist gegen früher erheblich gestiegen, die Zahl der Erythrocyten hat sich ebenfalls erhöht (auf 5,33 Millionen), das morphologische Blutbild weist keine Besonderheiten auf.

Hier soll auch noch erwähnt werden, daß es nicht möglich war, die nächsten Anverwandten der Patientin zu untersuchen. Anamnestisch konnte, wie wir gesehen haben, bei denselben nichts von Hämophilie oder einer hämorrhagischen Diathese festgestellt werden, so daß wir in diesem Falle gar keine Anhaltspunkte über Heredität haben. Wir sind also nur auf die Beobachtungen an der Patientin selbst angewiesen und wollen nun versuchen, die Frage zu entscheiden, ob der Fall als Hämophilie angesehen werden darf. Es ist deshalb notwendig, daß wir uns etwas eingehender mit der Symptomatologie dieser Krankheit beschäftigen, wobei wir hauptsächlich diejenigen Merkmale etwas mehr berücksichtigen wollen, die für eine Abgrenzung gegen die hämorrhagischen Diathesen nötig sind. Auf das Historische der Hämophilie brauchen wir deshalb nicht

weiter einzugehen. Es finden sich ohnehin nur spärliche Angaben, die unzweifelhaft auf Hämophilie schließen lassen. (Vorschriften über Beschneidung hämophiler Säuglinge in der jüdischen und mohamedanischen Literatur, Beschreibung der Bluterkrankheit bei *Alsaharavi* im 11. Jahrhundert etc.). Erst Ende des 18. Jahrhunderts mehren sich die einzelnen Fälle (Fordyke 1784, Rave 1798, genauere Charakterisierung der Krankheit durch *Schönlein*). *Nasse* (1) sichtete 1830 das vorhandene Material und stellte eine Vererbungsregel auf. Diese berücksichtigt jedoch nur die am häufigsten vorkommende Art der Vererbung, nämlich diejenige von der Tochter aus hämophiler Familie auf ihre Söhne, wobei die Krankheit des Großvaters im Enkel wieder erscheint, nachdem sie während einer Generation in der Mutter latent geblieben ist. Nach einer andern, von *Lossen* (2) aufgestellten Regel, würde die ganze Nachkommenschaft eines Bluters frei von Hämophilie bleiben, wenn derselbe mit einer Tochter aus gesunder Familie sich verheiratet. 1855 und 1877 suchte *Grandidier* (3) in seiner Monographie aus einer großen Anzahl von gesammelten Fällen eine Statistik über die Verbreitung der Hämophilie aufzustellen. Im Gegensatz zu *Nasse* erwähnt *Grandidier* auch weibliche Bluter und fand auch noch andere Arten der Uebertragung: nicht nur wie *Nasse*, vom Vater durch die Tochter auf die Enkel, sondern auch direkt vom Vater auf den Sohn, von der Mutter auf den Sohn und von der Mutter durch die Tochter auf die Enkel. *Grandidier* geht schon eingehend auf die Bluterfamilie in Tenna ein, sich auf die Angaben *Vieli's* (22) stützend. Durch *Hößli* (4) wurde diese Familie dann viel genauer verfolgt und die Stammbäume auf bereits 300 Jahre ausgedehnt, so daß viele interessante Beobachtungen und Rückschlüsse auf die verschiedenen Vererbungsmöglichkeiten gemacht werden können. Es würde zu weit führen, uns eingehender damit zu befassen. Trotzdem die *Hößli'sche* Publikation jetzt gegen 40 Jahre zurückliegt, ist der aufgestellte Stammbaum wohl der größte, der über hämophile Familien existiert. Ueber *Grandidier* soll nur noch gesagt werden, daß derselbe in seiner Monographie die verschiedenen Grade der Hämophilie und deren Symptome genau schildert und auf die Schwierigkeiten, das Krankheitsbild genau abzugrenzen, aufmerksam macht. Wie wir später sehen werden, ist auch heute noch die Umgrenzung des Krankheitsbildes durchaus noch nicht feststehend. Es kann einen daher nicht wundernehmen, wenn von vielen Autoren, die in der Literatur als Hämophilie beschriebenen Fälle nicht restlos als solche anerkannt werden, sondern ein ganz verschiedener Maßstab angelegt wird. Besonders gilt dies von Fällen, die nur teilweise typische Symptome aufweisen und daher rudimentäre, atypische Formen genannt werden. In noch höherm Maße trifft dies für die Fälle weib-

licher Hämophilie zu, deren Vorkommen von vielen Autoren gänzlich bestritten wird. So hat beispielsweise *Böhm* (5) in seiner Abhandlung über Hämophilie und Menstruation die Ansichten vieler Autoren über weibliche Bluter zusammengestellt und kommt zu einer Bejahung der weiblichen Hämophilie, während *Bucura* (6) an Hand von etwa 200 aus der Literatur zusammengestellten Fällen den gegenteiligen Standpunkt einnimmt. Wir wollen die von *Grandidier* gegebene Beschreibung der Hämophilie übergehen und sehen, was neuere Autoren als charakteristisches Krankheitsbild angeben.

Neben der Vererbung, die wir oben schon angedeutet haben, treten die Blutungen, spontane oder durch verhältnismäßig unscheinbare Traumen verursacht, in den Vordergrund, die auch der Krankheit den Namen gegeben haben. Die Blutungen können einen außerordentlich großen und lebensgefährlichen Umfang annehmen, weil sie sich durch die gebräuchlichen Heilmittel nur schwer oder gar nicht stillen lassen.

Den spontanen Blutungen gehen oft Prodrome voraus: vasomotorische Störungen, Wallungen zum Kopfe, Herzklopfen, unangenehm empfundenes Pulsieren der Arterien des Halses und Kopfes, Kopfschmerzen etc. *Eichhorst* (7) berichtet über einen Kranken, welcher an häufigem und reichlichem Nasenbluten litt, daß derselbe bis 14 Tage vor einer eintretenden Blutung einen Geruch wie nach frischem Blut verspüre, so daß er die Blutungen danach voraussagen konnte. Ist die Blutung eingetreten und gestillt, so fühlen sich manche Kranke und zu ihnen gehörte auch der eben erwähnte Bluter, wesentlich erleichtert, und es überkommt sie ein Gefühl von Erfrischung, weil sie sich meist auch schnell nach großen Blutverlusten erholen. Gewöhnlich sickert das Blut unaufhaltsam aus Wunden hervor, ohne daß man ein größeres Gefäß zu erkennen vermag. Schon *Fordyce* hat angegeben, daß im allgemeinen kleine Verletzungen gefahrvoller sind als große. Zufällige Verletzungen pflegen günstiger verlaufende Blutungen abzugeben als absichtlich gesetzte, scharf geschnittene und chirurgische Wunden. Mitunter verrät sich Hämophilie erst bei chirurgischen Eingriffen. Ganz besonders zu fürchten ist das Ausziehen von Zähnen. Es liegen nicht wenige Beobachtungen vor, daß danach gefahrdrohende, selbst tödliche Blutungen eintraten. Aber auch jeder andere chirurgische Eingriff kann eine unstillbare und tödliche Blutung zu Wege bringen. Zahlreiche Beispiele sind hiefür in der Literatur zu finden.

Die Hämophilie verrät sich aber ebenso häufig und meist sehr früh durch spontane Blutungen. Es wird in vielen Fällen kaum zu entscheiden sein, ob nicht doch ein leichtes Trauma, das der Patient gar nicht beachtete, die Ursache einer Blutung war. Dies trifft besonders für Blutergüsse unter die Haut zu,

die oft einen erstaunlichen Umfang annehmen und lange Zeit bestehen bleiben können. Aber auch für die Entstehung tiefer gelegener Hämatome in Muskeln und Gelenken kann dies angenommen werden. Auf Blutergüssen dürften auch die Gelenk- und Muskelschmerzen bei Blutern beruhen, wenn andere Ursachen ausgeschlossen werden können. Der Erguß kann dabei so minim sein, daß er äußerlich nicht festgestellt werden kann. An Schleimhäuten sind, wie wir schon gesehen haben, die Blutungen der Nasenschleimhaut die häufigsten, dann folgen Mundschleimhaut, Darm und Harnorgane. Beim weiblichen Geschlecht versteckt sich Hämophilie nicht selten hinter profusen Menstruationen. *De Bovis* (8) gibt hiefür viele Beispiele. Auch macht sie sich dadurch bemerkbar, daß die Menses verfrüht eintreten. *Eichhorst* (7) erwähnt, daß Mädchen bereits in der frühesten Jugend an Blutungen aus den Geschlechtsorganen zu Grunde gingen. Seltener sind die Blutungen aus der Lunge, Auge, Ohr, dem Peritoneum, Pleura und Meningen.

Wir sind bei Schilderung der Symptome der Hämophilie zuerst auf die Vererbung eingegangen, deren Vorhandensein von vielen Autoren für die Diagnose Hämophilie unbedingt verlangt wird. Bedenkt man aber, daß die Angaben ganz vom Erinnerungsvermögen und der Bereitwilligkeit des Patienten und seiner Umgebung zur Auskunftserteilung abhängen, so kann man das Vorhandensein der Heredität nur als willkommene Bereicherung der Symptome ansehen. Zudem muß man sich vergegenwärtigen, daß die Hämophilie oft sprungweise verlaufen kann, d. h. während einer oder mehreren Generationen ganz oder teilweise verschwinden und dann wieder auftreten kann, so daß auch dem Patienten mit guter Beobachtungsgabe nichts vom Vorhandensein der Krankheit in der Familie bekannt zu sein braucht. *Eichhorst* (7) sagt darüber: „Es ist keinesfalls notwendig, daß es sich immer um eine direkte oder unmittelbare Vererbung handelt, bei welcher keine Generation übersprungen wird, im Gegenteil ist der Modus der indirekten oder transgressiven Vererbung, bei welcher ein Ueberspringen von Zwischengliedern stattfindet, der häufigere". *Eichhorst* sagt ferner: „Außer der hereditären gibt es noch eine angeborene Hämophilie. Es läßt sich nicht einsehen, weshalb sich nicht auch in unsern Tagen Hämophilie wie bei ihrem allerersten Entstehen, unabhängig von einer ererbten oder angeborenen Veranlagung bilden sollte." Wenn sich demnach bei den sporadischen Formen von Hämophilie eine Heredität nicht nachweisen läßt, so ist aber auch nach dem eben Gesagten eine Vererbung nicht gänzlich auszuschließen. Es ist etwas zu weit gegangen, wenn *de Bovis* in der Definition der Hämophilie die Forderung der Heredität ganz wegläßt, ebenso wenn *Dahlgren* (9) und *Broca* (9) es als fraglich hinstellen, ob die hereditäre und die sporadische Hämophilie zusammengehören.

Wir hätten ferner noch das Auftreten hämophiler Symptome erst im spätern Alter zu berücksichtigen. Die Ansicht, daß die Hämophilie sich schon in frühester Jugend äußern müsse, mag für die schweren Formen berechtigt sein, denn hier braucht die Ursache für den Ausbruch der Krankheit äußerst geringfügiger Natur zu sein. Bei leichtern Formen bedarf es wahrscheinlich schon einer stärkern Veranlassung, die das auslösende Moment bildet. Man ist dann geneigt, erst von diesem Zeitpunkt an die Krankheit zu datieren. Auch soll sich nach der ersten hämophilen Blutung die Neigung zu häufiger und stärkerer Wiederholung der Hämorrhagie zeigen. *Steiner* (10) beobachtete zwei Bluter, bei welchen erst im 22. Lebensjahr die ersten Erscheinungen der Bluterkrankheit sich bemerkbar machten und *Neumann* (10) sah einen Mann erst im 42. Lebensjahr nach dem Ausziehen eines Zahnes an Hämophilie erkranken. *Broca* (9) behauptete, daß die sporadische Form sich bei Leuten zeige, welche an Purpura und Blutarmut leiden, und daß bei ihr die Zufälle weder so häufig noch so stark seien, wie bei der erblichen Hämophilie. Es bedürfe bei jener eine Verwundung von gewisser Stärke, um eine ernste Blutung hervorzurufen. Die Anfälle seien von einander durch längere Zeitperioden getrennt und die Kranken könnten ein hohes Alter erreichen.

Auf ein wichtiges Merkmal der Hämophilie, auf das eigentümliche Verhalten des Blutes in Bezug auf Gerinnbarkeit, sind wir bis jetzt noch nicht eingetreten. Schon seit langem war die mangelhafte Gerinnbarkeit des hämophilen Blutes in Verbindung mit Anomalien der Gefäße bekannt *(Rokitansky, Fuchs, Litten* u. a.). An dem ausgeflossenen Blute hatte man Veränderungen nicht auffinden können, und es schienen weder ungewöhnliche Dinge an den Blutzellen, noch an den chemischen Bestandteilen des Blutes vorzukommen. *Hénard* (10) will in den Blutgerinnseln Vermehrung der Salze und Verminderung der organischen Bestandteile gefunden haben. Besonders betont hat man vielfach, daß die Neigung des Blutes zur Gerinnung erhalten ist, nur ist von manchen Seiten, beispielsweise von *Lossen* hervorgehoben worden, daß die Konsolidation der Thromben eine sehr mangelhafte sei, so daß dadurch Blutungen unterhalten würden. *Sahli* gibt an, daß dem Eintritt von Spontanblutungen eine Verminderung des Gerinnungsvermögens des Blutes vorausgehe. Die Alkaleszenz, den Gefrierpunkt und den Wassergehalt fand *Sahli* unverändert.

Ueber das eigentliche Wesen der Gerinnung, auch des normalen Blutes, war man lange Zeit im Unklaren und erst die Arbeiten von *Alexander Schmidt, Morawitz, Nolf* und andern brachten einen Einblick in die komplizierten Verhältnisse.

Nach *Alexander Schmidt* (11) und *Hammarsten* (11) kommt die Blutgerinnung zu Stande durch die fermentative Umwandlung eines im Blutplasma gelösten Eiweißkörpers, des Fibrinogens. Das Fibrinogen wird dabei durch das Fibrinferment in das schwerlösliche Fibrin übergeführt. Im zirkulierenden Blut fehlt das Fibrinferment; es entsteht erst extravaskulär durch Zusammenwirken von Thrombogen und Thrombokinase unter Anwesenheit jonisierter Kalksalze. Thrombogen und die Kalksalze sind im Blut enthalten; die Thrombokinase tritt erst extravaskulär aus den geformten Elementen (Blutplättchen, in geringem Grade auch Leukocyten, nach *Morawitz, Nolf* auch in allen Körperzellen enthalten) unter dem Einflusse des Fremdkörperreizes in das Plasma über.

Nolf (11) stellte fest, daß das Blut auch ohne Mitwirkung von Zellen resp. der aus denselben stammenden Thrombokinase gerinnt, daß also jedes natürliche zellfreie Blutplasma alle zur Fibringerinnung notwendigen Elemente enthält und gewisse andere Wirkungen noch mitspielen, die *Nolf* in der Verminderung der Oberflächenspannung an der Berührungsfläche des Blutplasmas mit festen benetzbaren Körpern erblickt. Nach *Nolf* sind bei der Gerinnung drei kolloide Substanzen des Plasmas in Reaktion, das Fibrinogen *(Al. Schmidt)*, das Thrombogen *(Morawitz)* und das Thrombocym *(Nolf)* (= Thrombokinase nach *Morawitz*). Nach der Gerinnung ist das Fibrinogen und Thrombocyn vollständig, das Thrombogen zum größten Teil verschwunden.

Von *Zack* (12) und *Alex. Schmidt* ist auf die Wichtigkeit der Lipoide bei der Blutgerinnung hingewiesen worden. *R. Klinger* (13) spricht sich in seinen Studien über Hämophilie folgendermaßen über die Blutgerinnung aus: Das Fibrinogen, welches auch im hämophilen Blut in genügender Menge vorhanden ist, verbindet sich mit dem Thrombin zu Fibrin. Das Thrombin entsteht durch Verbindung verschiedener polyeptidartiger Eiweißabbauprodukte (Prothrombine), die sich durch Proteolyse bilden, mit Kalksalzen. Bei der verzögerten Gerinnung des Hämophilieblutes muß entweder das Thrombin (Fibrinferment) in nicht genügender Menge gebildet werden, oder es sind dem Thrombin entgegenwirkende Substanzen (Antithrombine) da.

Weil (14) nahm das Vorhandensein eines gerinnungshemmenden Körpers im Hämophilieblut an. Diese Annahme wurde jedoch von *Morawitz* (11) und *Lossen* widerlegt.

Sahli (15) nahm an, daß die verminderte Gerinnbarkeit des Hämophilieblutes auf Abnormitäten in der Entstehung des Fibrinfermentes beruhe (zu langsame Entstehung der Thrombokinase). Diese ungenügende Wirksamkeit würde sich sowohl im Protoplasma der Blutzellen, als auch der Gefäßwand und

auch allgemein in den Gewebszellen des Körpers äußern. Bei der verlangsamten Gerinnung ist sowohl der Beginn als namentlich auch die Beendigung verzögert. Morphologisch fand *Sahli* in vier Fällen von Hämophilie eine normale oder leicht verminderte Gesamtleukocytenzahl mit verminderter Zahl der neutrophilen Leukocyten, prozentischem Ueberwiegen der Lymphocyten und ungefähr normale Blutplättchenzahlen.

Stephan (16) faßt die verzögerte Blutgerinnung in die Worte zusammen: „Bei erblicher Hämophilie ist die hochgradige Hemmung im Gerinnungsablauf darauf zurückzuführen, daß das hämophile Blut die physikalisch-chemische Umstellung beim Austritt aus der Gefäßbahn erheblich langsamer erleidet als Normalblut, wodurch die Aktivierung und Wirkung des Fermentes verzögert und damit die Ausfällung des Fibrinogens hintangehalten wird."

Nach *Stephan* folgt jedem Blutverlust eine Vermehrung der Plättchen. Die absolute Zahl der Thrombocyten ist abhängig von der Größe der Blutung und der jeweils vorhandenen Ausgangszahl, die Thrombocytose geht der Leukocytose, die nur nach großen Blutverlusten und nach kleinern, aber nicht auf Haut oder Schleimhaut erfolgten, auftritt, voran. Die Gerinnungszeit ist von der Zahl der Thrombocyten vollständig unabhängig. Die Blutplättchen sind für den Ablauf des eigentlichen Gerinnungsvorganges quantitativ ohne Bedeutung.

Ueberblicken wir die verschiedenen Theorien der Blutgerinnung, so ist diese hauptsächlich nach den frühern Anschauungen ein fermentativer Vorgang, während sie neuerdings als physikalisch-chemischer Ausfällungsprozeß aufgefaßt wird, der lediglich den Gesetzen der Kolloidchemie gehorcht. Im letztern Falle würde den zelligen Elementen des Blutes bei der Gerinnung nicht die Bedeutung zukommen wie bei der ältern Auffassung.

Bevor wir unsern Fall als Hämophilie näher präzisieren, wollen wir uns überlegen, ob nicht irgend eine andere Krankheit in Betracht kommen könnte. Die beim Eintritt ins Spital vorhandene Anämie hätte den Verdacht auf Chlorose oder Leukämie wecken können, das Blutbild spricht aber dagegen. Einen andern Weg weist uns aber die anfangs vorhandene Thrombopenie, nämlich zu den hämorrhagischen Diathesen. Zu diesen rechnen wir die Purpuraerkrankungen, von denen früher viele selbständige Formen unterschieden wurden, wie: Purpura simplex, einfachste, leichteste Form mit vereinzelten Blutflecken auf der äußern Haut, p. haemorrhagica, schwerere, hartnäckige Form mit Haut- und Schleimhautblutungen, p. urticans, mit Quaddelbildung auf der äußern Haut, p. rheumatica *(Schönlein)* mit rheumatischen Erscheinungen in den Gelenken, p. abdominalis *(Hennoch)* besonders bei Jugendlichen, mit Schmerzen

hauptsächlich in den untern Extremitäten, im Abdomen und in den Gelenken begleitet, Blutflecken sehr ausgedehnt und zusammenfließend, p. fulminans, wobei die Ecchymosen sich äußerst rasch über größere Körperabschnitte ausbreiten und meist bald zum Exitus führen.

Man ersieht daraus, daß sich die frühere Einteilung hauptsächlich auf die Erscheinungen auf der äußern Haut bezog. *Lenoble* gab 1905 eine Einteilung mehr nach hämatologischen Gesichtspunkten, die jedoch wenig Verbreitung fand, das gleiche gilt für die von *Hutinel* (1909) versuchte Einteilung.

1916 gab *Glanzmann* (17) folgende Einteilung in 2 große Gruppen:

I. anaphylaktoide Purpura,

II. Morbus maculosus Werlhofi.

Die erste Gruppe, bei der eine chronisch intermittierende, eine akute infektiöse und eine foudroyante infektiöse Form unterschieden wird, zeichnet sich aus durch kleine Blutflecke, besonders an den Extremitäten nahe den Gelenken, Epistaxis und Stomatorrhagie selten, Blutgerinnungszeit normal, normale Retraktion des Blutkuchens, leichte neutrophile Leukocytose und Eosinophilie, Myelocyten, Metamyelocyten und Normoblasten können vorkommen. Vermehrung der Plättchen bei der intermittierenden, Verminderung bei den akuten und fulminanten Formen, jedoch nicht hochgradig.

Bei der zweiten Gruppe wird ein idiopathischer und ein symptomatischer Morbus Werlhofi unterschieden, wobei für diese zweite Gruppe charakteristisch ist: plötzliches Auftreten der Erkrankung mit großen Flecken, die alle Farbenübergänge zeigen, regellos am ganzen Körper, besonders an Druckstellen mit subkutanen und intramuskulären Hämatomen, häufig Epistaxis und Stomatorrhagie, lange Blutungsdauer mit normaler Gerinnungszeit, fehlender Retraktilität des Blutkuchens. Neigung zu Leukopenie und Lymphocytose, Myelocyten, Metamyelocyten und Normoblasten können vorkommen, hochgradige Plättchenverminderung.

Frank (18) hat dann gerade diesem letztgenannten Befund seine volle Aufmerksamkeit geschenkt und denselben als wichtiges diagnostisches Unterscheidungsmittel von Purpura und Hämophilie angesehen. Er sagt darüber: „Die Aehnlichkeit der beiden Leiden kann so groß sein, daß ohne die neuerdings festgestellten Eigentümlichkeiten des Gerinnungsvorganges und des morphologischen Blutbildes die Unterscheidung auf Schwierigkeiten stößt; und sicherlich sind viele Fälle von sporadischer Hämophilie, die in der Literatur beschrieben sind, in Wirklichkeit Purpuraformen; bei einigen gut untersuchten läßt sich noch nachträglich der Beweis für diese Behauptung erbringen. Man könnte mit vollem Recht eine Reihe dieser schweren Purpura-

fälle, bei denen Schleimhautblutungen ganz im Vordergrunde stehen, als Pseudohämophilie bezeichnen. Rein klinisch ist ein Unterschied darin gegeben, daß ein universelles, aus Ecchymosen und Petechien sich zusammensetzendes Exanthem doch wohl bei der echten Hämophilie kaum vorkommt, während andrerseits die Gelenkaffektion, die für die Bluterkrankheit so charakteristisch ist, beim echten Morbus maculosus keine Rolle spielt."

Die Thrombopenie bei recidivierender Purpura wurde schon von *Denys* im Jahre 1887 beobachtet. Später bestätigten *Hayem* und seine Schüler *Bensaude* und *Rivet* diesen Befund, ebenso die neuern Untersucher *Coe, Deeke, Steiger, Fonio, Gaisböck.* Bei Purpura simplex kommt diese Thrombopenie nicht vor. Bei echter Hämophilie fand *Frank* normale Plättchenzahlen, stark verzögerte Gerinnung in vitro und weder aus der Venenpunktionsstelle noch am Fingereinstich eine Nachblutung.

Steiger (19) fand in einem Fall von *Werlhof* (5jähriges Mädchen mit Hauthämorrhagien) verlängerte Gerinnungszeit (abnorm herabgesetzte Gerinnungsfähigkeit) mit Thrombopenie. *Fonio* (20) hat in seiner Entgegnung auf die *Klinger*sche Erweiterung des Begriffes der Hämophilie die letztere möglichst genau zu präzisieren gesucht und faßt seine Definition in die Worte zusammen: „Die Hämophilie ist eine konstitutionelle Krankheit von noch unbekannter Aetiologie, als deren Hauptmerkmal die Disposition aufzufassen ist, traumatisch hervorgerufene Blutungen unstillbar zu gestalten. Sie besitzt ein typisches Vererbungsgesetz: typische Bluter sind nur die männlichen Individuen, dagegen wird die hämophile Keimanlage nur durch die weibliche Linie weiter vererbt. Das hämophile Blut zeigt während der Blutung in vitro eine außerordentlich große Verzögerung der Gerinnung, die bis zur Ungerinnbarkeit sich steigern kann. Dieser Befund wird durchweg bei jeder Hämophilie gefunden und ist als das wichtigste differentialdiagnostische Merkmal aufzufassen. Die Blutplättchenzahl ist normal oder vermehrt."

Die Gruppe der hämorrhagischen Diathesen stellt nach *Fonio* nur einen Symptomenkomplex dar, der auf Grund des Verlaufes, des Blutbildes, der Gerinnung und der Begleitsymptome eingeteilt wird in: 1. sekundäre Purpurazustände als ein Symptom bekannter Krankheiten, so daß sie mit Hämophilie nicht verwechselt werden können. 2. Anaphylaktoide Purpura, in Anlehnung an die Einteilung nach *Glanzmann*, jedoch ohne die Gruppe der akuten und subakuten Formen, die Fonio zu den sekundären zählt. So verschieden im Einzelnen die Krankheitsbilder dieser zweiten Gruppe sein können, so weisen dieselben doch zum Unterschied von der folgenden Gruppe ein gemeinsames Verhalten auf: Die Gerinnung des Blutes in vitro, die Retraktion des Blutkuchens und die Blutungszeit sind

normal, die Blutplättchen vermehrt (eventl. leicht vermindert). 3. Idiopathische Purpura, bei der die hämorrhagische Diathese das Primäre ist, zeigt spontane Blutungen verschiedener Art und Intensität von multiplen Petechien auf der Haut und den Schleimhäuten bis zum schwersten Bilde des Morbus maculosus Werlhofi. Die Blutungszeit ist bei dieser Form verlängert, die Retraktion des Blutkuchens ist herabgesetzt oder fehlt vollkommen, die Blutplättchenzahl ist während den Anfällen außerordentlich herabgesetzt, die Gerinnungszeit in vitro ist normal.

Diese kurze Skizzierung der verschiedenen Krankheitsbilder dürfte zur Beurteilung unseres Falles genügen. Von den verschiedenen Purpuraformen fallen die beiden ersten in der Einteilung nach *Fonio* für uns nicht in Betracht. Die dritte Form, die idiopathische Purpura, weist verschiedene Merkmale auf, die wir bei unserm Falle auch fanden: die schwer stillbare Epistaxis, die lang andauernde Blutung nach Zahnextraktion, die temporäre Thrombopenie und die zeitweise verminderte Retraktion des Blutkuchens. Dagegen fanden wir in vitro eine zeitweise bis zur Ungerinnbarkeit verlängerte Gerinnungszeit. Auf diesen letzern Befund legt aber *Fonio* gerade das Hauptgewicht zur Feststellung einer Hämophilie. Außerdem müssen wir berücksichtigen, daß unser Fall gar keine Erscheinungen auf der äußern Haut aufwies. Weder von Petechien noch von größern Ecchymosen, spontan oder auch nach Traumen war etwas zu sehen. Aus der Krankengeschichte erinnern wir uns, daß Patientin beim Schlitteln eine Quetschung mit Infraktion erlitt ohne wesentliche Hautblutung. Während des Spitalaufenthaltes schlug Patientin einmal mit der Beckenschaufel, ein andermal mit dem Handrücken beim Fallen auf harte Gegenstände auf, ohne abnorme blutunterlaufene Hautstellen davon zum tragen. Also ein Hauptsymptom, das den Purpuraerkrankungen eigentlich den Namen gegeben hat, fehlt in unserm Fall vollkommen. Erschwerend für die Einreihung unseres Falles unter Hämophilie, wenn dieser so eng gezogene Grenzen gegeben werden, wie *Fonio* dies tut, ist das Fehlen hereditärer Anhaltspunkte und die beobachtete Thrombopenie. Für die fehlende Heredität haben wir schon früher eine Erklärung gefunden, nach der oft eine oder mehrere Generationen von der Krankheit übersprungen werden. *Eichhorst* nimmt ja gerade diese transgressive Vererbung als die häufigere an. *Klinger* spricht sich in seinen Studien über Hämophilie ebenfalls in diesem Sinne aus: „daß die Anlage zu Hämophilie in manchen Familien ganz recessiv werden, durch Generationen verschwinden und wieder auftauchen kann, wenn sich Individuen mit gleicher recessiver Anlage kreuzen. Dadurch wäre es freilich möglich, fast alle Fälle als erblich bedingt zu erklären, wie dies in der Tat getan wurde. Wir geben zu, daß bei vielen

scheinbar sporadischen Fällen eine entfernte Beziehung zu frühern Blutern bestehen mag, aber nicht mehr nachweisbar ist, daß somit weit mehr Fälle zur familiären Hämophilie gehören als unsere Nachfragen erkennen lassen. Daß aber auch ein spontanes Neuauftreten der Krankheit vorkommt, scheint uns aus der Verbreitung derselben unter fast allen Völkern wahrscheinlich." Im Gegensatz zum Recessivwerden der Anlage zeigen uns die Stammbäume der Bluter von Tenna deutlich, daß bei geringer Blutmischung, die dem isoliert gelegenen Gebiet von Tenna zu verdanken ist, die Krankheitsanlage so lange ihre Intensität bewahren konnte. Dürfen wir also in unserm Falle in Anbetracht des zeitweise Recessivwerdens der Bluteranlage über das Fehlen hereditärer Momente hinweggehen, so wollen wir andrerseits auch nicht soweit gehen wie *de Bovis,* der die Bedingung der Heredität gänzlich fallen läßt.

Es bliebe noch übrig, für die Thrombopenie eine hinreichende Erklärung zu suchen. In der Literatur konnte ich keinen genau gleichen Fall, wie den Unsrigen, finden. *Fonio* beurteilt (nach einer persönlichen Mitteilung) einen ähnlichen Fall wie den Unsrigen als langdauernde Schädigung der Knochenmarksfunktionen nach Grippe. Somit wäre die Schädigung eine erworbene und nicht eine konstitutionelle. *Klinger, Glanzmann* u. a. geben Fälle von Hämophilie mit verminderten Plättchenzahlen an. *Fonio* weist solche Fälle nicht unbedingt zurück, sondern will dieselben weiterer Forschung und Analysierung zuweisen. Hier wäre noch auf eine von *Alfred F. Heß* (21) angegebene Probe zur Differenzierung von Purpura und Hämophilie hinzuweisen. Eine kräftige venöse Stauung am Arme von wenigstens 3 Minuten soll bei Purpura sichtbare Blutaustritte unter die Haut verursachen, bei Hämophilie nicht *(Rumpel-Leed'*sches Phänomen). *E. Frank* (18) fand bei einer Plättchenverminderung bis herab zu 75,000 pro mm^3 keine makroskopisch sichtbare Blutaustritte, zwischen 75,000 und 30,000 auch meistens noch keine, dagegen Bluten der Gingiva beim Reinigen der Zähne und leichte Epistaxis, zwischen 30,000 und 20,000 kleine, zerstreut liegende Petechien, unter 20,000 regelmäßig großes, petechiales Exanthem, vielfach konfluierend, unter 10,000 schwere Purpura haemorrhagica. In unserm Falle konnten wir keine Blutaustritte erzeugen.

Hinsichtlich der Frage, ob die Thrombopenie bei unserer Patientin mit der verlängerten Blutgerinnungszeit in direktem Zusammenhang steht, ob sie die Ursache derselben war und ob sie während jeder Blutungszeit gefunden werde, läßt sich aus dem einmaligen Befund nichts sagen. Aus diesem Grunde war es zu bedauern, daß die Patientin erst spät in klinische Beobachtung kam, und daß wir über die ein halbes Jahr vor Spitaleintritt erfolgte langdauernde Blutung auch keine genauern Beobachtungen haben.

Ebenfalls offen gelassen muß die Frage bleiben, ob die Blutungen sich in Intervallen wiederholen werden, nachdem einmal der erste Anstoß hiezu gegeben ist, oder ob die Krankheit sich nicht mehr oder nur in unregelmäßigen Zeiträumen wieder äußert. Ein Auftreten der Hämophilie in Intervallen wurde schon von den ältern Beobachtern *(Broca* [9], *Vieli* [22]) erwähnt. Bei solch periodischem Auftreten kann man sich einer Auffassung nicht ganz verschließen, die *Klinger* in die Worte faßt: „daß zeitweilig Stoffe im Blute angehäuft sein müssen, welche ein Durchlässigwerden einzelner Gefäßbezirke (durch Membranschädigung) bewirken (z. N. Nasenschleimhaut). Erst wenn durch größern Blutverlust eine Herabsetzung der Konzentration dieser Stoffe erfolgt ist, kehren normale Verhältnisse zurück."

Daß die Hämophilie sich erst im spätern Alter äußert, wie in unserm Fall, haben wir schon früher an andern Beispielen aus der Literatur gesehen. Auch ein von *Klinger* angegebener Hämophiliefall (65jährige Patientin) mit Thrombopenie gibt ein weiteres Beispiel hiefür.

Endlich wäre noch über die früher schon gestreifte Frage, ob Hämophilie beim weiblichen Geschlecht vorkomme, anzuführen, daß wohl auch bei unserer Patientin die hämophile Anlage erst durch eine Störung im Organismus sich geltend machte, die wie *Klinger* sagt: „so lange keine Erscheinungen zu machen braucht, als andere Organe sie kompensieren, gewissermaßen zurückdrängen. Bei einzelnen Individuen kann dies dauernd der Fall sein; bei andern treten früher oder später Kompensationsstörungen auf, welche nun das Hervortreten der hämophilen Anlage bedingen. Der weibliche Organismus scheint hiebei, dank den für ihn spezifischen Funktionen, besser geschützt als der männliche." Damit dürfte auch der Einwand, daß eine hämophile Frau sich bei der Menstruation verbluten müßte, widerlegt sein. Wie der weibliche Organismus Stoffe produziert, die die Menses in die Wege leiten, so darf auch das Vorhandensein von Stoffen angenommen werden, die den Körper vor Verblutung schützen. In unserm Falle waren die Menses während der Zeit des unstillbaren Nasenblutens sehr kurz, ohne weitere Störungen, folgten sich dann in normalen Intervallen und wurden wieder von normaler Dauer.

Zusammenfassung.

In der vorliegenden Abhandlung wurde ein Fall von Hämophilie bei einem 28jährigen Mädchen während ca. 3½ Monaten beobachtet, dessen Hauptsymptome die schwer stillbaren Blutungen, die in Intervallen auftraten, darstellten. Die bis zur Ungerinnbarkeit verlängerte Blutgerinnungszeit in vitro wurde durch öftere Versuche festgestellt. In den blutungsfreien Intervallen war die Blutgerinnung normal, zuweilen noch kürzer als

in der Norm. Obwohl der Fall nicht als „klassischer" angesehen werden kann, da das Vorkommen weiblicher Bluter nicht allgemein anerkannt wird, da ferner anamnestisch eine Heredität sich nicht feststellen ließ und das Blutbild zeitweise verschiedene, bei Hämophilie bisher noch wenig beobachtete Anomalien aufwies, so sind wir auf Grund der Blutgerinnungsergebnisse trotzdem berechtigt, den Fall als Hämophilie anzusehen und zwar nach der Auffassung von *Klinger* als Grenzfall gegen die hämorrhagischen Diathesen hin. Damit soll nicht gesagt sein, daß wir uns deshalb der *Klinger*'schen Erweiterung des Begriffes der Hämophilie restlos anschließen müssen. Weitere Beobachtungen solcher Fälle müssen erweisen, wie weit die Grenzen gezogen werden müssen, und wie wir die Begleiterscheinungen, als von der Hämophilie abhängig oder nicht, zu deuten haben.

Zum Schlusse möchte ich meinem hochverehrten Chef, Herrn Prof. *R. Stähelin,* meinen verbindlichsten Dank aussprechen für die Anregung zu dieser Arbeit und für gütige Ueberlassung des Falles. Ebenso fühle ich mich Herrn Privatdozent Dr. *W. Löffler,* I. Assistenten an hiesiger Klinik, für seine Angaben zur Durchführung der Beobachtungen und Versuche zu ergebenstem Danke verpflichtet.

Literatur:

1. Nasse: Von einer erblichen Neigung zu tödlichen Blutungen. Archiv für med. Erfahrungen 1830. — 2. Lossen: Die Bluterfamilie Mampel bei Heidelberg. D. Zschr. f. Chir. 1877. — 3. Grandidier: Die Hämophilie oder die Bluterkrankheit, 1853 und 1877. — 4. Hoeßli: Geschichte und Stammbaum der Bluter von Tenna. Basel. I.-Diss. 1885. — 5. L. Boehm: Hämophilie und Menstruation. I.-Diss. Breslau. 1909. — 6. C. Bucura: Ueber Hämophilie beim Weibe. Wien. 1920.— 7. Eichhorst: Hämophilie in Eulenburgs Real-Encyclopädie. VI. Bd. 1909. — 8. de Bovis: De l'hémophilie chez la femme. La semaine médicale. 1905. pg. 421. — 9. cit. nach Boehm (5). — 10. cit. nach Eichhorst (7). — 11. Ueber Hämophilie von Dr. P. Morawitz und Dr. J. Lossen. D. Archiv f. klin. Med. 94. Bd. 1908. — 12. Archiv für exp. Path. und Th. 71. Bd. 4. Heft. — 13. R. Klinger: Studien über Hämophilie. Zschr. f. klin. Med. 85. Bd. — 14. E. Weil: Acad. des sciences. 9. und 16. Okt. 1905. Soc. méd. des hôpitaux de Paris. 26. Okt. 1906 und 18. Jan. 1907. — 15. Sahli: Zschr. f. klin. Med. Bd. 56. — 16. Stephan: Ueber die Pathologie der Blutgerinnung. D. m. W. 1920. Nr. 25. — 17. W. Schulz: Ergebnisse d. i. Med. Bd. 16. 1919. — 18. E. Frank: Die essentielle Thrombopenie. B. kl. W. 1915. S. 454. — 19. Otto Steiger: W. kl. W. 1913. S. 1749. — 20. A. Fonio: Kritische Bemerkungen zu den Klinger'schen Studien über Hämophilie. Zschr. f. klin. Med. 89. Bd. — 21. Alfred F. Heß: cit. nach W. Schulz. (17). — 22. Vieli: Die Bluter von Tenna. Journ. de méd. et de chir. 1846.